

# CONTRÔLE DES DÉPENSES ÉNERGÉTIQUES

par

E. RAVUSSINI ET J.-F. GAUTIER<sup>2</sup>

L'obésité représente un facteur de risque dans le développement de nombreuses maladies incluant les maladies cardio-vasculaires, le diabète de type 2 et certaines formes de cancer pour ne citer que les plus importantes. L'obésité résulte d'un déséquilibre chronique entre l'ingestion de calories et la dépense énergétique. Il est évident que des facteurs génétiques jouent un rôle important dans la prise de poids mais seulement si l'environnement est propice. La raison principale de l'épidémie d'obésité n'est pas claire, en particulier, si l'obésité est due à une prise alimentaire excessive, à une diminution dramatique de la dépense énergétique ou à l'association de ces deux facteurs. Cependant, pour la plupart des obèses, une inaptitude à ajuster les dépenses énergétiques en réponse à une prise alimentaire excessive peut être la cause de la prise pondérale. Dans cet article, après une brève revue du rôle respectif des gènes et de l'environnement dans la genèse de l'obésité, nous décrirons les facteurs de risques métaboliques de la prise pondérale. Des études longitudinales réalisées chez les Indiens Pimas nous ont enseigné qu'une diminution relative du métabolisme de base, qu'une faible oxydation lipidique à jeun, qu'une activité physique spontanée réduite et qu'une activité basse du système nerveux sympathique représentent des facteurs de risque pour le développement de l'obésité. Par opposition à notre connaissance grandissante sur la régulation de la prise alimentaire, les mécanismes contrôlant les dépenses énergétiques sont peu connus. De nouvelles découvertes devraient fournir des informations sur les gènes de susceptibilité de l'obésité et augmenter les chances de développer de nouveaux traitements pour lutter contre cette maladie.

## OBÉSITÉ : RÔLE DE LA GÉNÉTIQUE ET DE L'ENVIRONNEMENT

### Génétique

Même si les rôles du style de vie et de l'environnement sont généralement acceptés comme causes de l'obésité, il est à présent certain que l'obésité humaine a une forte composante génétique. Cependant, à l'exception de quelques cas rares, la vaste majorité des cas d'obésité humaine ne présente pas une transmission mendélienne [1]. Une revue récente de la littérature indique que les estimations de la contribution génétique dans l'obésité humaine sont très variables d'une étude à l'autre, principalement à cause du protocole adopté pour estimer la contribution génétique [2]. Il y a plus de 75 ans, Davenport rapporte pour la première fois que l'obésité est une condition héritée [3]. Cette étude démontre que l'indice de masse corporelle (IMC) varie moins au sein d'une famille que d'une famille à l'autre. Des études plus récentes réalisées chez les jumeaux, permettent de conclure qu'une grande partie de la variance du poids et de la composition corporelle est attribuable à des facteurs génétiques [4-6]. Cependant, puisque ces études ont été réalisées dans des pays industrialisés où l'environnement est relativement homogène, caractérisé par une abondance en nourriture et peu de besoin d'activité physique, il est possible qu'elles aient sous-estimé le rôle de l'environnement. Chez les jumeaux, l'héritabilité du poids corporel serait de l'ordre de 70 à 80 %. Cependant, les études d'adoption indiquent un chiffre beaucoup plus bas de l'ordre de 30 à 40 % [7]. Les études de familles rapportent des chiffres intermédiaires de l'ordre de 40 % [2].

Bien que la susceptibilité de devenir obèse soit clairement déterminée par des facteurs génétiques, il est indispensable d'avoir un environnement propice pour que ces gènes puissent s'exprimer. En d'autres termes, en présence d'une susceptibilité génétique, les conditions environnementales déterminent la sévérité de l'obésité dans une population. La figure 1 illustre la relation synergique entre les gènes et l'environnement. La variabilité de l'indice de masse corporelle dans un environnement donné (restrictif ou "obésigénique") peut être attribuée aux gènes, mais la différence des moyennes entre les deux distributions est principalement due aux conditions environnementales.

<sup>1</sup>Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University, Baton Rouge, LA70808, USA.

<sup>2</sup>Service de Diabétologie, Hôpital Saint-Louis, 75010 Paris.

FIG. 1. — Cette figure illustre l'effet potentiel des gènes et de l'environnement sur l'adiposité humaine exprimée ici par l'indice de masse corporelle (IMC). La susceptibilité génétique à l'obésité résulte de variations alléliques dans des gènes de l'obésité chez des individus vivant dans un environnement peu favorable (restrictif, distribution de gauche) et très favorable ("obésigénique", distribution de droite) au développement de l'obésité.

En haut : les individus à susceptibilité basse pour l'obésité (RO = résistant à l'obésité) vivant dans un "environnement restrictif" caractérisé par un accès limité à la nourriture et un haut niveau d'activité physique, présentent un IMC très bas. En revanche, ceux qui ont une susceptibilité élevée pour l'obésité (PO = prédisposant à l'obésité) ont un IMC plus élevé mais toujours relativement bas. Quand ces individus se déplacent dans un "environnement obésigénique" caractérisé par une abondance de nourriture riche en matières grasses et une faible demande d'activité physique, toute la distribution de l'IMC est déplacée vers la droite. Les individus résistant à l'obésité (RO) gagnent du poids mais bien moins que ceux qui sont prédisposés (PO) à l'obésité.

En bas : cette figure représente l'interaction de la susceptibilité à l'obésité avec un environnement obésigénique dans lequel les gènes de l'obésité peuvent être complètement

## Environnement

Le rôle de l'environnement dans le développement de l'obésité est suggéré par l'association inverse entre l'obésité et le statut socio-économique ou le niveau d'activité physique [8, 9]. Par exemple, il existe une association positive entre obésité et temps passé devant la télévision [10, 11], entre obésité et nombre de grossesses [9] et entre obésité et arrêt du tabac [9]. Enfin, les études de migration montrent que les populations à mode de vie traditionnel qui migrent dans des pays industrialisés présentent une augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 [12].

L'alimentation joue un rôle majeur dans la physiopathologie de l'obésité. Dans la majorité des pays industrialisés, l'alimentation "traditionnelle" pauvre en graisses provenant de plantes non transformées (environnement restrictif) a été remplacée par une alimentation riche en graisses animales et en glucides simples et pauvres en fibres (environnement "obésigénique"). Ces modifications alimentaires se sont accompagnées d'une augmentation de la prévalence de l'obésité et des maladies cardio-vasculaires [13]. La communauté d'Indiens Pimas d'Arizona qui présente la plus forte prévalence d'obésité [14] et de diabète de type 2 [15], illustre bien ce bouleversement de l'alimentation de "subsistance" vers une alimentation "industrialisée", bouleversement effectué sur une courte période. L'augmentation de la prévalence de l'obésité parallèlement au changement de mode de vie suggère qu'en présence d'une forte susceptibilité génétique, ce que Neel a appelé le génotype de "l'épargne" [16], l'environnement est un facteur causal de l'épidémie de l'obésité et du diabète de type 2. Pour tester cette hypothèse, les Indiens Pimas d'Arizona ont été comparés aux Pimas ayant gardé un mode de vie traditionnel en ne participant pas à la migration vers le désert de Sonora. Ces Indiens Pimas sont restés isolés et localisés dans une région reculée et montagneuse située au Nord-Ouest du Mexique, région appelée "Pimeria" [17]. Jusqu'en 1991, l'accès à la communauté (village de Maycoba) nécessitait 10 à 12 h de transport avec un véhicule tout terrain à partir de Hermosillo (environ 220 km). Depuis 1992, il existe une route pavée et étroite qui a raccourci la durée du trajet à 5-6 h. Les Indiens vivant à Maycoba cultivent de manière traditionnelle (à la faux) des petites parcelles de terre à flanc de coteau (maïs, haricots, pommes de terre). Ils font pousser dans les jardins de leurs habitations des légumes tels que tomates, oignons, haricots verts... Ils élèvent du bétail. D'autres activités comprennent les travaux dans les ranchs, des constructions de route et des activités minières et forestières. Une comparaison initiale des Indiens Pimas de chaque communauté a montré que les Indiens Pimas de Maycoba avaient un indice de masse corporelle plus bas ( $24,9 \pm 4,0$  vs  $33,4 \pm 7,5$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,0001$ , moyenne  $\pm$  DS) et une cholestérolémie totale plus basse ( $1,46 \pm 0,30$  vs  $1,75 \pm 0,31$  g/l,  $p < 0,0001$ ) comparativement aux Indiens Pimas vivant en Arizona [17]. Une étude plus récente ciblant toute la population adulte (plus de 200 individus) a établi que la prévalence du diabète de type 2 était de 6,4 % dans cette population comparativement à 37 % dans un groupe de Pimas d'Arizona d'âge et de sexe comparables [18]. Bien que les Indiens Pimas vivant à Maycoba aient un poids moyen bien plus bas que ceux vivant en Arizona, l'IMC variait de 17 à 36 kg/m<sup>2</sup>, suggérant que même dans un environnement homogène et restrictif, il y a une importante variabilité de poids. Ces données montrent que malgré une prédisposition génétique à prendre du poids, un mode de vie traditionnel caractérisé par une alimentation réduite en calories, difficile à obtenir, moins riche en graisses animales et plus riche en glucides complexes et par une activité physique plus importante, diminue le développement de l'obésité et du diabète de type 2.

## Obésité "essentielle"

L'hypothèse des "gènes de l'économie" proposée par Neel [16] prédit que des mécanismes de survie se sont progressivement développés dans certaines populations soumises à des manques épisodiques de nourriture pour leur

conférer une protection et de meilleures chances de survie. Les exemples les plus cités sont ceux des aborigènes australiens, des navigateurs des îles pacifiques et des Indiens Pimas. D'après cette hypothèse, il n'est pas surprenant que de telles populations aient des prévalences très élevées d'obésité dans des nouvelles conditions environnementales industrialisées. Cela nous amène à proposer que l'obésité devienne une condition "essentielle" dans notre environnement "obésigénique" et que seuls les individus avec le moins de gènes de susceptibilité à l'obésité puissent maintenir un poids normal sans un effort constant de se limiter [19]. En d'autres termes, ce qui représentait un avantage dans l'histoire de notre espèce est devenu un désavantage dans notre nouvel environnement.

Ces dernières années ont vu apparaître tout un secteur de recherche dont l'objectif est d'identifier les gènes prédisposant à la prise de poids. Différentes stratégies incluant des études de "linkage" et des études d'associations génétiques vont permettre l'identification de certains de ces gènes dans un très proche futur. Cinq études de linkage sur le génome humain ont été complétées durant les 5 dernières années dans des familles américaines de descendance mexicaine [20], des familles d'Indiens Pimas [21, 22], des familles américaines blanches et noires [23], des familles françaises [24] et des familles québécoises [25]. Dans ces études, les plus fortes liaisons à l'obésité ont été observées sur les chromosomes 2p22-21, 10p12-13, 11q22-24 et 20q13. Ces parties du génome humain font actuellement l'objet de recherches poussées pour localiser et identifier de nouveaux gènes de l'obésité.

## BALANCE ÉNERGÉTIQUE ET DÉPENSE D'ÉNERGIE

Le développement de l'obésité est le résultat d'une balance positive chronique entre la prise alimentaire et les dépenses d'énergie. Cependant cette description très simple cache la nature complexe des nombreux facteurs biologiques et comportementaux qui peuvent affecter les deux côtés de la balance énergétique. La figure 2 décrit les principaux facteurs qui jouent un rôle dans l'étiologie de l'obésité. Ceux-ci sont groupés en facteurs comportementaux, métaboliques et biologiques. Plusieurs revues ont résumé les différents mécanismes conduisant à la prise pondérale chez l'homme [8, 26, 27].

FIG. 2. — Cette figure représente les différentes causes de l'obésité regroupées en causes comportementales (niveau d'activité, état nutritionnel, tabagisme, statut socio-économique), métaboliques (physiologiques et endocriniennes...) et biologiques (génétiques, race, sexe, âge, grossesse).

Il est utile de considérer l'étiologie de l'obésité humaine par un modèle à feed-back tel que celui proposé par Bray [28-30]. La figure 3 illustre un type de modèle dans lequel des signaux afférents provenant des réserves d'énergie (muscle, foie, tissu adipeux) et du système gastro-intestinal indiquent aux centres de contrôle du cerveau l'état des milieux internes et externes en relation avec la nourriture, le métabolisme et le comportement. Après intégration et traitement de ces signaux par le système nerveux central, des signaux efférents contrôlent les comportements alimentaires ainsi que la disposition et le stockage de l'énergie ingérée dans différents tissus par une modulation du métabolisme. Chacune de ces voies peut être une nouvelle cible pour développer des agents thérapeutiques afin de contrôler l'obésité.

FIG. 3. — Cette figure illustre un modèle à feed-back de régulation du poids corporel. Des signaux afférents nerveux et hormonaux en provenance des stocks d'énergie (tissu adipeux, muscle et foie) indiquent aux centres cérébraux l'état physiologique de l'organisme concernant les apports et les dépenses énergétiques. Après intégration de ces signaux, des messages efférents sont engendrés pour gouverner les réponses comportementales et métaboliques qui vont diriger la prise alimentaire et son sort dans les tissus de stockage.

Les études de la prise alimentaire chez les humains peuvent être précises dans des conditions artificielles de laboratoire, mais malheureusement sujettes à de grandes erreurs quand les mesures sont effectuées dans la vie de tous les jours. Pour cette raison, les chercheurs en obésité humaine se sont surtout concentrés sur les mesures de dépense énergétique.

Les avancées technologiques des 30 dernières années ont rendu les mesures de dépenses d'énergie par calorimétrie indirecte de plus en plus faciles et précises. Il est possible de mesurer la dépense énergétique en utilisant un calorimètre pour des périodes de quelques heures ou dans une chambre calorimétrique pour des périodes de 24 heures. Dans de telles chambres, toutes les composantes de la dépense énergétique quotidienne sédentaire peuvent être mesurées, c'est-à-dire le métabolisme durant le sommeil, le métabolisme de repos, l'effet thermique des repas et le coût énergétique de l'activité spontanée [31]. L'eau doublement marquée permet des mesures précises de la dépense totale d'énergie durant

plusieurs jours et dans des conditions libres pour les sujets [32]. En combinaison avec la calorimétrie indirecte, l'eau doublement marquée peut être utilisée pour calculer l'activité physique sans aucune contrainte (fig. 4).

FIG. 4. — La dépense énergétique quotidienne peut être divisée en trois compartiments majeurs : le métabolisme de base (BMR) (métabolisme pendant le sommeil (SMR) + coût énergétique de l'éveil) qui représente 50 à 70 % du métabolisme total ; la thermogénèse qui représente approximativement 10 % des dépenses totales ; et le coût énergétique de l'activité physique (activité spontanée (SPA) + activité volontaire) qui représente 20 à 40 % des dépenses totales. La SPA est aussi appelée NEAT pour Non Exercise Activity Thermogenesis.

La partie gauche représente les composantes de la dépense énergétique quotidienne dans des conditions sédentaires mesurées dans une chambre calorimétrique. La partie droite représente la dépense totale mesurée sur 7 à 10 jours par l'eau doublement marquée. La combinaison de la calorimétrie indirecte à l'eau doublement marquée permet la mesure de l'activité physique et de son coût énergétique.

### **Métabolisme de repos**

Le métabolisme de repos représente la dépense énergétique chez un individu éveillé, à jeun et dans des conditions de thermo-neutralité. Dans ces conditions, puisqu'il n'y a aucun travail musculaire fourni contre l'environnement, toute l'énergie dépensée est dissipée sous forme de chaleur. Le métabolisme de repos diminue durant le sommeil approximativement de 10 % mais peut diminuer de 30 % environ pendant des durées prolongées de jeûne complet ou partiel. Le métabolisme de repos peut cependant être multiplié par 20 ou 30 durant un exercice vigoureux. Chez la plupart des individus sédentaires, le métabolisme de repos représente approximativement 60-70 % des dépenses énergétiques quotidiennes. Il est très fortement corrélé à la masse corporelle, ce qui a encouragé le développement de nombreuses équations de prédiction du métabolisme de repos sur la base du poids, de la taille et du sexe. Ensemble, la masse maigre, la masse adipeuse, l'âge et le sexe expliquent approximativement 80-85 % de la variance du métabolisme de repos entre individus [33]. Des études chez les jumeaux ont clairement démontré que cette variabilité résiduelle est déterminée par une composante génétique. Nos études et celles d'autres groupes montrent également que l'activité du système nerveux sympathique explique en partie la variabilité du métabolisme de repos [34, 35].

### **Thermogénèse**

La thermogénèse est l'augmentation de la dépense énergétique en réponse à des stimuli tels que la prise alimentaire, l'exposition au froid, les situations psychologiques telles que la peur ou le stress et l'administration de drogues ou d'hormones qui stimulent le métabolisme. L'effet thermique des repas représente à peu près 10 % des dépenses énergétiques quotidiennes [36]. Il y a une grande divergence d'opinions quant à l'importance d'une thermogénèse abaissée dans le développement de l'obésité. La thermogénèse représente certainement la composante de la dépense d'énergie la plus difficile à mesurer et est par conséquent la moins reproductible. En effet, la valeur de l'effet thermique des repas est influencée par de nombreux facteurs incluant la taille et la composition du repas, la saveur, la palatabilité de la nourriture, la technique utilisée pour la mesure, l'heure et la durée de la mesure ainsi que l'âge, la capacité physique et la sensibilité à l'insuline du sujet. Cependant, la seule étude longitudinale sur la relation entre la thermogénèse et la prise pondérale s'est soldée par des résultats négatifs [37]. En résumé, il est certain que la thermogénèse ne représente qu'une petite fraction de la dépense énergétique totale et qu'un gain de poids minime serait suffisant à contrecarrer une thermogénèse défectueuse. Il est par conséquent improbable qu'une thermogénèse inefficace puisse être un facteur déterminant majeur du développement de l'obésité.

### **Activité physique**

La composante la plus variable de la dépense d'énergie quotidienne est celle due à l'activité physique. Cependant, la dépense énergétique liée à l'activité physique ne représente que 20-30 % des dépenses totales chez des individus sédentaires [38]. La diminution de l'activité physique comme cause de l'obésité dans certaines populations est une hypothèse attractive supportée par l'augmentation de la prévalence de l'obésité en parallèle avec l'augmentation d'un style de vie de plus en plus sédentaire [10]. Cependant, jusqu'à l'introduction récente de l'eau doublement marquée, il n'y avait aucune méthode satisfaisante pour mesurer de manière précise l'impact de l'activité physique sur la dépense d'énergie quotidienne. Quelques revues récentes de la littérature dans lesquelles les résultats d'études par l'eau doublement marquée ont été combinés indiquent que, même dans une population très sédentaire, il y a de grandes

différences entre individus quant au niveau d'activité physique [39, 40]. Le coût énergétique de la plupart des activités est proportionnel à la masse corporelle, et par conséquent, cette énergie semble être normale chez l'obèse, même en présence d'un bas niveau d'activité physique [41].

À l'intérieur d'une chambre calorimétrique dans laquelle l'activité physique est très limitée, de grandes différences en activité physique spontanée ont été observées [31]. Cette activité spontanée représente tous les mouvements qui ne sont pas liés à une activité volontaire incluant le fait de se lever et de s'asseoir fréquemment, de croiser et décroiser les jambes ou les bras et des mouvements de nervosité que l'on peut qualifier de "bougeotte". L'induction de cette activité spontanée (que des auteurs ont récemment appelé NEAT pour *non exercise activity thermogenesis*) en réponse à une période de suralimentation, semble conférer une résistance à la prise pondérale pour ceux qui peuvent l'augmenter le plus [42]. Il semble à présent bien établi que l'un des facteurs de contrôle de l'activité spontanée est l'activité du système nerveux sympathique [43].

## RÔLE DES DÉPENSES ÉNERGÉTIQUES DANS LA PRISE DE POIDS

Chez les Indiens Pimas d'Arizona, il a été possible de mettre en évidence de manière prospective des facteurs de risque de développer une obésité. Ces facteurs sont résumés dans le tableau I.

TABLEAU I. — FACTEURS DE RISQUES MÉTABOLIQUES ASSOCIÉS À L'OBESITÉ : ÉTUDES TRANSVERSALES VS ÉTUDES LONGITUDINALES

	ÉTUDES TRANSVERSALES (ASSOCIATION À L'OBESITÉ)	ÉTUDES LONGITUDINALES (PRÉDICTION DE LA PRISE DE POIDS)
Dépense énergétique de repos	Normale ou haute	Basse
Dépense énergétique liée à l'activité physique	Normale	Basse
Oxydation lipidique	Normale ou haute	Basse
Activité du système nerveux sympathique	Haute	Basse
Concentration plasmatique de leptine	Haute	Basse

## Dépenses énergétiques au repos

Il a été montré que l'obésité est associée à une augmentation de la dépense d'énergie absolue à la fois au repos et sur les 24 h [31, 44]. Ainsi l'obésité ne peut pas être attribuée à une diminution du métabolisme de base comme cela a été souvent proposé. Cependant, le graphe de corrélation entre la dépense énergétique et le poids corporel suggère que pour un poids donné, des sujets peuvent avoir une dépense énergétique relative "haute", "normale" ou "basse". La question de savoir si une dépense énergétique relative basse augmente le risque de prise de poids a été adressée chez les Indiens Pimas d'Arizona. Une diminution relative de la dépense énergétique de base ou des 24 h, ajustée pour la masse maigre, la masse grasse, l'âge et le sexe, représente un facteur de risque pour la prise de poids ultérieure dans cette population [45]. Cependant, une diminution de la dépense énergétique relative ne représentait que 30 à 40 % de la prise de poids et la dépense énergétique était devenue normale, si ce n'est haute, par rapport au nouveau poids des individus. Cette question a été étudiée dans d'autres populations. Roberts et al. [46] ont mesuré la dépense énergétique par la technique de l'eau doublement marquée chez 18 nouveau-nés âgés de 3 mois. À 12 mois ceux qui étaient classés en surcharge pondérale avaient une dépense énergétique à 3 mois qui était de 20 % inférieure à celle observée chez les bébés sans surcharge pondérale. De même, Griffith et al. [47] ont rapporté qu'une dépense énergétique basse chez des filles âgées de 5 ans était corrélée négativement avec l'indice de masse corporelle à l'adolescence. Ces données suggèrent que des traitements pharmacologiques qui augmentent la dépense énergétique pourraient être utiles dans le traitement de l'obésité, particulièrement chez les individus présentant un métabolisme de base abaissé.

## Activité physique

L'activité physique spontanée représente 8 à 15 % de la dépense énergétique quotidienne totale [31]. Les études réalisées chez les Indiens Pimas montrent que l'activité physique spontanée mesurée dans une chambre calorimétrique est un caractère familial et qu'elle est associée, lorsqu'elle est basse, à une augmentation de la prise de poids chez les hommes mais pas chez les femmes [48]. Ces résultats sont en accord avec la plupart des études transversales qui ont montré que l'obésité était associée à une diminution de l'activité physique spontanée [38]. Des études qui mesurent l'activité physique en vie libre, par exemple en utilisant la technique de l'eau doublement marquée, sont nécessaires pour confirmer qu'un faible niveau d'activité physique spontanée est un facteur de risque d'obésité. Une étude récente a démontré que l'augmentation de l'activité physique spontanée en réponse à une suralimentation peut protéger certains individus contre la prise de poids [42].

## Oxydation lipidique

La contribution relative des différents substrats énergétiques (lipides, protéines, glucides) dans l'alimentation, représente probablement un facteur important dans la physiopathologie de l'obésité. Ainsi, il a été rapporté que certains obèses ont une préférence pour les graisses alimentaires et consomment plus de lipides. La mesure des échanges gazeux par calorimétrie indirecte (consommation d'oxygène et production de gaz carbonique) associée à la mesure de l'azote urinaire permet de déterminer le quotient respiratoire (consommation d'O<sub>2</sub>/production de CO<sub>2</sub>) non protéique d'un sujet. Ce quotient respiratoire est un reflet du ratio de l'oxydation des glucides et les lipides. La valeur est d'environ 0,7 lorsque les graisses sont le principal substrat oxydé (situation à jeun) et avoisine 1,0 lorsque l'oxydation glucidique est majoritaire (après un repas riche en glucides par exemple). Le quotient respiratoire non protéique dépend non seulement de la composition de la prise alimentaire, mais également de la balance énergétique (par exemple une balance énergétique négative entraîne une augmentation de l'oxydation des lipides), de l'adiposité de l'individu (une forte adiposité est associée à une augmentation de l'oxydation lipidique) et de l'appartenance familiale suggérant des déterminants génétiques. Dans une étude récente, Toubro et al. [49] ont montré que les taux d'oxydation de substrats évalués par le quotient respiratoire avaient un trait familial après ajustement pour la balance énergétique, le sexe et l'âge. Chez les Indiens Pimas, le quotient respiratoire des 24 h est également un trait familial et varie de manière importante parmi les individus [50]. Ceux qui avaient un quotient respiratoire dans le 90<sup>e</sup> percentile ("faible oxydateur de lipides") avaient 2,5 fois plus de risques de gagner plus de 5 kilos de poids corporel comparés à ceux qui avaient un quotient respiratoire dans le 10<sup>e</sup> percentile ("oxydateur lipidique important"). Cet effet était indépendant de la dépense énergétique des 24 h. Des résultats similaires ont été retrouvés chez des Caucasiens participant à la Baltimore Longitudinal Study on Aging [51]. De même, des études récentes ont montré que les patients qui ont été obèses ont un quotient respiratoire élevé (c'est-à-dire un faible taux d'oxydation lipidique) [52, 53] et que ceux qui sont capables de maintenir leur perte de poids, ont un quotient respiratoire plus bas comparativement à ceux qui ont repris du poids [54].

## Activité du système nerveux sympathique

Les études réalisées chez les Caucasiens montrent que l'activité du système nerveux sympathique est reliée à 3 composantes majeures de la dépense énergétique des 24 h : le métabolisme de repos, la thermogénèse post-prandiale et l'activité physique spontanée. L'activité du système nerveux sympathique pourrait donc avoir un rôle important dans la balance énergétique. Les Indiens Pimas ont une activité du système nerveux sympathique musculaire bas par rapport aux Caucasiens appariés à l'âge et au poids [35]. De manière prospective (3 ans de suivi en moyenne), il a été montré que l'excrétion urinaire de noradrénaline (qui reflète l'activité du système nerveux sympathique) était corrélée négativement avec la prise de poids chez les hommes [55].

En conclusion, une diminution de l'activité du système nerveux sympathique est associée au développement de l'obésité.

## RÉGULATION DE LA DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE

L'agrégation familiale du métabolisme énergétique au repos et durant 24 heures indique clairement que les dépenses d'énergie sont dépendantes de facteurs génétiques et sont probablement régulées de manière précise. En réponse à des épisodes de suralimentation ou de sous-alimentation, l'organisme tend en général à défendre le poids corporel en ajustant les dépenses énergétiques [44]. Ces mécanismes d'adaptation des dépenses énergétiques peuvent être plus ou moins robustes, variant d'un individu à l'autre. Nos études chez les Indiens Pimas ont démontré que le métabolisme de repos est déterminé par de nombreux facteurs incluant le sexe, l'âge, la masse maigre, la masse grasse, l'activité du système nerveux sympathique, la sensibilité à l'insuline, les taux plasmatiques de leptine et la température corporelle. Au contraire de la régulation de la prise alimentaire, nous n'avons que très peu d'informations en ce qui concerne la régulation de la dépense énergétique et les mécanismes qui peuvent expliquer sa variabilité.

En considérant les bases de la dépense énergétique, il est important de diviser cette dépense en deux catégories : les dépenses obligatoires et les dépenses facultatives. Les dépenses obligatoires incluent tous les processus fondamentaux pour le maintien de la survie cellulaire (maintien de gradients ioniques, synthèse protéique pour le renouvellement des membranes, synthèse protéique pour des enzymes nécessaires à l'homéostasie cellulaire, etc.), les activités cardio-respiratoires et la locomotion nécessaire à la survie de l'organisme. Les dépenses facultatives représentent les dépenses énergétiques qui ne sont pas associées à la performance d'une certaine fonction physiologique mais implique l'utilisation d'énergie pour générer de la chaleur. Les deux meilleurs exemples de dépense facultative sont les cycles métaboliques futiles et la respiration non couplée à la synthèse d'ATP. Bien que les cycles futiles existent, la contribution de ceux-ci dans la dépense énergétique totale a été vivement débattue. La respiration mitochondriale découplée joue cependant un rôle primordial dans la régulation de la balance énergétique chez les rongeurs, essentiellement dans le tissu adipeux brun (BAT). Ce tissu adipeux brun est présent chez la plupart des rongeurs et semble être présent chez l'homme après la naissance. Cependant, chez l'adulte, de nombreuses cellules similaires à celles du tissu brun (nombreuses mitochondries) se développent à l'intérieur du tissu adipeux blanc en réponse à une exposition prolongée aux catécholamines [56, 57] ou après une exposition prolongée au froid [58]. Ces observations sont probablement à l'origine de l'enthousiasme des compagnies pharmaceutiques à produire des agonistes du récepteur adrénergique bêta-3 capable d'induire un développement de cellules adipeuses semblables à celles du tissu adipeux brun, et par conséquent d'augmenter la dépense d'énergie par découplage oxydatif.

La question est de comprendre comment ce découplage se produit. Le tissu adipeux brun contient une protéine découplante appelée UCP1 ou thermogénine. Cette protéine est localisée sur la membrane interne des mitochondries et cause une dissipation du gradient électrochimique de l'hydrogène, causant ainsi un découplage de l'oxydation de substrats énergétiques avec la synthèse d'ATP. En conséquence, la cellule utilise plus d'énergie avec production de chaleur à la place d'une production d'ATP, le "fuel" principal pour la cellule. Ce mécanisme de production de chaleur est clairement sous le contrôle de l'activité nerveuse sympathique.

Puisque l'homme n'a pas de tissu adipeux brun bien défini, la découverte de deux autres UCPs (UCP2 et UCP3) a ouvert de nouveaux espoirs thérapeutiques [59, 60]. Cependant le rôle de ces protéines dans la régulation de la balance énergétique chez l'homme reste à être prouvé. L'UCP2 est présente dans la plupart des tissus et ne représente par conséquent pas une cible pharmacologique attrayante. Au contraire, la présence de l'UCP3, principalement dans le muscle, rend cette protéine très attractive pour une manipulation pharmacologique. Chez l'animal, l'inactivation de ces gènes indique que ces protéines peuvent avoir plus d'une fonction et qu'elles jouent un rôle dans la fonction immunitaire et l'élimination des radicaux libres [61-63]. Leurs rôles exacts dans la régulation de la balance énergétique ne sont pas établis.

Chez l'homme, la région du chromosome qui contient les gènes codant pour UCP3 et UCP2 est liée à la variation du métabolisme de repos [64]. Des polymorphismes dans ces deux gènes ont été mis en évidence et trouvés associés à l'obésité [65], au métabolisme de repos [65-67] et à l'oxydation des graisses [68]. Le rôle potentiel des protéines découplantes dans la régulation du métabolisme chez l'homme a été revu récemment [69].

Puigserver et al. ont récemment identifié un nouveau facteur qui joue un rôle important dans la synthèse de toute la machinerie oxydative des tissus à haut métabolisme tels que le tissu adipeux brun, le muscle, le foie et le myocarde. Cette molécule appelée PPARgamma-coactivator-1 (PGC1) est un activateur du PPAR gamma qui est induit de manière rapide en réponse à l'exposition au froid ou après stimulation du récepteur adrénergique bêta 3 [70, 71]. L'inactivation de ce gène n'a pas encore été décrit mais promet de produire plus d'informations sur l'importance de ce co-activateur qui semble orchestrer l'expression de nombreux gènes impliqués dans la biosynthèse des mitochondries.

Si les progrès récents de notre compréhension de la régulation de la balance énergétique ont surtout impliqué les voies biologiques contrôlant la prise alimentaire, il est probable que certaines de ces voies aient aussi un rôle dans la régulation de la dépense énergétique. La découverte de la ghreline en est un exemple. Cette protéine, sécrétée par l'estomac, est un ligand du récepteur des sécrétagogues de l'hormone de croissance. L'injection de ghreline chez le rat induit à la fois une augmentation (modeste) de la prise alimentaire et une diminution (spectaculaire) de l'oxydation des graisses, produisant ainsi une prise de poids [72].

À cause des inquiétudes liées à l'épidémie d'obésité à travers le monde, à cause de la rapide progression de notre connaissance du génome humain et à cause de l'intérêt des compagnies pharmaceutiques à développer des molécules pour le traitement de cette maladie, il est probable que ces prochaines années vont nous apporter une avalanche de nouvelles informations concernant la régulation de la balance énergétique et plus particulièrement de la dépense d'énergie.

*NB* : Depuis la rédaction de cet article, des études génétiques sur l'obésité abdominale ont été publiées ; voir les références [73, 74].

#### BIBLIOGRAPHIE

1. COMUZZIE AG, ALLISON DB. The search for human obesity genes. *Science*, 1998, 280 (5368) : 1374-1377.
2. BOUCHARD C, PERUSSE L, RICE T, RAO DC. The genetics of human obesity. *In* : Bray GA, Bouchard C, James WPT. Handbook of Obesity, New York, Dekker, Inc, 1998 : 157-190.
3. DAVENPORT CB. Body build and its inheritance, Carnegie Institution of Washington, 1923 : Publication No 329.
4. STUNKARD AJ, HARRIS JR, PEDERSON NL, MCCLEARN GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med*, 1990, 322 : 1483-1487.
5. STUNKARD AJ, SORENSEN TI, HANIS C et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*, 1986, 314 : 193-198.
6. BOUCHARD C. Genetics of obesity, Ann Arbor, CRC Press, Publishers, 1994.
7. STUNKARD AJ, SORENSEN TI, HANIS C et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*, 1986, 314 : 193-198.
8. ROSENBAUM M, LEIBEL RL, HIRSCH J. Obesity. *N Engl J Med*, 1997, 337 : 396-407.
9. RISSANEN AM, HELIOVAARA M, KNEKT P et al. Determinants of weight gain and overweight in adult finns. *Eur J Clin Nutr*, 1991, 45 : 419-430.
10. PRENTICE AM, JEBB SA. Obesity in Britain, Gluttony or Sloth ? *Br Med J*, 1995, 311 : 437-439.
11. DIETZ WH, BANDINI LG, MORELLI JA et al. Effect of sedentary activities on resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr*, 1994, 59 : 556-559.
12. STERN MP, GONZALES C, MITCHELL BD et al. Genetic and environmental determinants of type II diabetes in Mexico City and San Antonio. *Diabetes*, 1992, 41 : 484-492.
13. WHO. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. *In* : Geneva : World Health Organization, 1997 : 1-276.
14. KNOWLER WC, PETTIT DJ, SAAD MF et al. Obesity in the Pimas Indians. Its magnitude and relationship with diabetes. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53 : 1543S-1551S.
15. KNOWLER WC, PETTIT DJ, SAAD MF, BENNETT PH. Diabetes mellitus in the Pimas Indians : incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes Met Rev*, 1990, 6 : 1-27.
16. NEEL JV. Diabetes mellitus : a " thrifty " genotype rendered detrimental by " progress ? ". *Am J Hum Genet*, 1962, 14 : 353-362.
17. RAVUSSIN E, VALENCIA M, ESPARZA J et al. Effects of traditional lifestyle on obesity in Pimas Indians. *Diabetes Care*, 1994, 9 : 1067-1074.
18. FOX C, ESPARZA J, VALENCIA ME et al. NIDDM and obesity in Mexican Pimas Indians. *Diabetes*, 1997, 46 : 19A.
19. RAVUSSIN E, BOUCHARD C. Human genomics and obesity : finding appropriate drug targets. *Eur J Pharmacol*, 2000, 410 : 131-145.
20. COMUZZIE AG, HIXSON JE, ALMASY L et al. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome 2. *Nat Genet*, 1997, 15 : 273-276.
21. NORMAN RA, TATARANNI PA, PRATLEY R et al. Autosomal genomic scan for loci linked to obesity and energy metabolism in Pimas Indians. *Am J Hum Genet*, 1998, 62 : 659-668.
22. HANSON RL, EHM MG, PETTIT DJ et al. An autosomal genomic scan for loci linked to type II diabetes mellitus and body-mass index in Pimas Indians. *Am J Hum Genet*, 1998, 63 : 1130-1138.
23. LEE JH, REED DR, LI WD et al. Genome scan for human obesity and linkage to markers in 20q13. *Am J Hum Genet*, 1999, 64 : 196-209.
24. HAGER J, DINA C, FRANCKE S et al. A genome-wide scan for human obesity genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 10. *Nat Genet*, 1998, 20 : 304-308.
25. CHAGNON YC, BORECKI IB, PERUSSE L et al. Genome-wide search for genes related to fat-free body mass in the Quebec family study. *Metabolism*, 2000, 49 : 203-207.
26. RAVUSSIN E, SWINBURN BA. Pathophysiology of obesity. *Lancet*, 1992, 340 (8816) : 404-408.

27. SALBE AD, RAVUSSIN E. The determinants of obesity. *In* : Bouchard C. Physical Activity and Obesity. Champaign, Human Kinetics Publishers, Inc, 2000 : 67-102.
28. BRAY GA. Obesity, a disorder of nutrient partitioning : the MONA LISA hypothesis. *J Nutr*, 1991, *121* : 1146-1162.
29. BRAY GA. Contemporary diagnosis and management of obesity. Newtown, Handbooks in Health Care Co, 1998.
30. BRAY GA, GREENWAY FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev*, 1999, *20* : 805-875.
31. RAVUSSIN E, LILLIOJA S, ANDERSON TE et al. Determinations of 24-hour energy expenditure in man. *J Clin Invest*, 1986, *78* : 1568-1578.
32. SCHOELLER DA, VAN SANTEN E. Measurement of energy expenditure in humans by doubly labeled water method. *J Appl Physiol*, 1982, *53* (4) : 955-959.
33. TATARANNI PA, RAVUSSIN E. Variability in metabolic rate : biological sites of regulation. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1995, *19 Suppl 4* : S102-106.
34. SAAD MF, ALGER SA, ZURLO F et al. Ethnic differences in sympathetic nervous system-mediated energy expenditure. *Am J Physiol*, 1991, *261* (6 Pt 1) : E789-794.
35. SPRAUL M, RAVUSSIN E, FONTVIELLE AM et al. Reduced sympathetic nervous activity : a potential mechanism predisposing to body weight gain. *J Clin Invest*, 1993, *92* : 1730-1735.
36. JEQUIER E, ACHESON K, SCHUTZ Y. Assessment of energy expenditure and fuel utilization in man. *Annu Rev Nutr*, 1987, *7* : 187-208.
37. TATARANNI PA, LARSON DE, SNITKER S, RAVUSSIN E. Thermic effect of food in humans : methods and results from use of a respiratory chamber. *Am J Clin Nutr*, 1995, *61* (5) : 1013-1019.
38. RISING R, HARPER IT, FONTVIELLE AM et al. Determinants of total daily energy expenditure : variability in physical activity. *Am J Clin Nutr*, 1994, *59* (4) : 800-804.
39. PRENTICE AM, BLACK AE, COWARD WA, COLE TJ. Energy expenditure in overweight and obese adults in affluent societies : an analysis of 319 doubly-labelled water measurements. *Eur J Clin Nutr*, 1996, *50* (2) : 93-97.
40. BLACK AE, COWARD WA, COLE TJ, PRENTICE AM. Human energy expenditure in affluent societies : an analysis of 574 doubly-labelled water measurements. *Eur J Clin Nutr*, 1996, *50* (2) : 72-92.
41. PRENTICE AM, GOLDBERG GR, MURGATROYD PR, COLE TJ. Physical activity and obesity : problems in correcting expenditure for body size. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1996, *20* (7) : 688-691.
42. LEVINE JA, EBERHARDT NL, JENSEN MD. Role of nonexercise thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science*, 1999, *283* : 212-214.
43. CHRISTIN L, O'CONNELL M, BOGARDUS C et al. Norepinephrine turnover and energy expenditure in Pimas Indian and white men. *Metabolism*, 1993, *42* (6) : 723-729.
44. LEIBEL RL, ROSENBAUM M, HIRSCH J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*, 1995, *332* : 621-628.
45. RAVUSSIN E, LILLIOJA S, KNOWLER WC et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for the body weight gain. *N Engl J Med*, 1988, *318* : 467-472.
46. ROBERTS SB, SAVAGE J, COWARD WA et al. Energy expenditure and intake in infants born to lean and overweight mothers. *Lancet*, 1990, *318* : 461-466.
47. GRIFFITH M, PAYNE PR, STUNKARD AJ et al. Metabolic rate and physical development in children at risk of obesity. *Lancet*, 1990, *336* : 76-78.
48. ZURLO F, FERRARO RT, FONTVIELLE AM et al. Spontaneous physical activity and obesity ; cross- sectional and longitudinal studies in Pimas Indians. *Am J Physiol*, 1992, *263* : E296-E300.
49. TOUBRO S, SORENSEN TIA, HINDSBERGER C et al. Twenty-four-hour respiratory quotient : the role of diet and familial resemblance. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, *8* : 2758-2764.
50. ZURLO F, LILLIOJA S, ESPOSITO-DEL PUENTE A et al. Low ratio of fat to carbohydrate oxidation as predictor of weight gain : study of 24-h RQ. *Am J Physiol*, 1990, *259* : E650-E657.
51. SEIDELL JC, MULLER DC, SORKIN JD, ANDRES R. Fasting respiratory exchange ratio and resting metabolic rate as predictors of weight gain : Baltimore Longitudinal Study of Aging. *In* *J Obes*, 1992, *16* : 667-674.
52. ASTRUP A, BUEMANN B, CHRISTENSEN NJ, TOUBRO S. Failure to increase lipid oxidation in response to increasing dietary fat content in formerly obese women. *Am J Physiol*, 1994, *266* : E592-E599.
53. LARSON DE, FERRARO RT, ROBERTSON DS, RAVUSSIN E. Energy metabolism in weight-stable post- obese individuals. *Am J Clin Nutr*, 1995, *62* : 735-739.
54. FROIDEVAUX F, SCHULZ Y, CHRISTIN L, JEQUIER E. Energy expenditure in obese women before and during weight loss, after refeeding and in the weight-relapse period. *Am J Clin Nutr*, 1993, *57* : 35-42.
55. TATARANNI PA, YOUNG JB, BOGARDUS C, RAVUSSIN E. A low sympathoadrenal activity is associated with body weight gain and development of central adiposity in Pimas Indian men. *Obes Res*, 1997, *5* : 341-347.
56. RICQUIER D, NECHAD M, MORY G. Ultrastructural and biochemical characterization of human brown adipose tissue in pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982, *54* : 803-807.
57. LEAN ME, JAMES WP, TRAYHURN P. Brown adipose tissue in patients with pheochromocytoma. *Int J Obes*, 1986, *10* : 219-227.
58. HUTTUNEN P, HIRVONEN J, KINNULA V. The occurrence of brown adipose tissue in outdoor workers. *Eur J Appl Physiol*, 1981, *46* : 339-345.
59. FLEURY C, NEVEROVA M, COLLINS S et al. Uncoupling protein-2 : a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet*, 1997, *15* (3) : 269-272.
60. BOSS O, SAMEC S, PAOLONI-GIACOBINO A et al. Uncoupling protein-3 : a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Lett*, 1997, *408* (1) : 39-42.
61. ARSENIJEVIC D, ONUMA H, PECQUEUR C et al. Disruption of the uncoupling protein-2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production. *Nat Genet*, 2000, *26* : 435-438.
62. VIDAL-PUIG AJ, GRUJIC D, ZHANG CY et al. Energy metabolism in uncoupling protein 3 gene knockout mice. *J Biol Chem*, 2000, *275* (21) : 16258-16266.
63. GONG DW, MONEMDJOU S, GAVRILOVA O et al. Lack of obesity and normal response to fasting and thyroid hormone in mice lacking uncoupling protein-3. *J Biol Chem*, 2000, *275* (21) : 16251- 16257.

64. BOUCHARD C. Physical activity and obesity. Champaign, Human Kinetics Publishers, Inc, 2000, 400 pages.
65. WALDER K, NORMAN RA, HANSON RL et al. Association between uncoupling protein polymorphisms (UCP2-UCP3) and energy metabolism/obesity in Pimas Indians. *Hum Mol Genet*, 1998, 7 (9) : 1431-1435.
66. SCHRAUWEN P, XIA J, WALDER K et al. A novel polymorphism in the proximal UCP3 promoter region : effect on skeletal muscle UCP3 mRNA expression and obesity in male non-diabetic Pimas Indians. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, 23 (12) : 1242-1245.
67. YANOVSKI JA, DIAMENT AL, SOVIK KN et al. Associations between uncoupling protein 2, body composition, and resting energy expenditure in lean and obese African American, white, and Asian children. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71 (6) : 1405-1420.
68. ARGYROPOULOS G, BROWN AM, WILLI SM et al. Effects of mutations in the human uncoupling protein 3 gene on the respiratory quotient and fat oxidation in severe obesity and type 2 diabetes. *J Clin Invest*, 1998, 102 (7) : 1345-1351.
69. SCHRAUWEN P, WALDER K, RAVUSSIN E. Human uncoupling proteins and obesity. *Obes Res*, 1999, 7 (1) : 97-105.
70. PUIGSERVER P, WU Z, PARK CW et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*, 1998, 92 (6) : 829-839.
71. WU Z, PUIGSERVER P, ANDERSSON U et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*, 1999, 98 (1) : 115-124.
72. TSCHOP M, SMILEY DL, HEIMAN ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 2000, 407 (6806) : 908-913.
73. KISSEBAH AH, SONNENBERG GE, MYKLEBUST J et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97 : 14478- 14483.
74. PERUSSE L, RICE T, CHAGNON YC et al. A genome-wide scan for abdominal fat assessed by computed tomography in the Quebec Family Study. *Diabetes*, 2001, 50 : 614-621.